

BEST AVAILABLE COPY

① 日本国特許庁

公開特許公報

特許願 (6) (特許法第38條ただし書)
後記号なし

昭和49年4月18日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

1. 発明の名称 新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法

2. 発明者 ヒロシタケマ ヒロコウ
長野県東筑摩郡本郷村大字横田436番地の1
張 田 耕三郎 (ほか7名)3. 特許出願人 マツモト ヨシカワ ノミツ
長野県松本市芳川区野溝105番地
キツセイ薬品工業株式会社
代表者 神 沢 邦 雄4. 代理人
〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル5階
弁理士 阿 形 明
電話 (571) 9920番

5. 添付書類の目録

明細書	1通
願書	1通
願書副本	1通
委任状	1通
出願審査請求書	1通



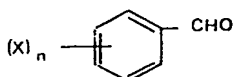
49-043675

明 細 書

1. 発明の名称 新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法

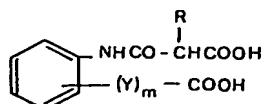
2. 特許請求の範囲

一般式



(式中のXはハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、nは零または1~3の整数であつてXが2個の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基または低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成することができる)

で表わされる芳香族アルデヒドと、一般式



(1)

① 特開昭 51-1440

④ 公開日 昭51. (1976) 1. 8

② 特願昭 49-43678

② 出願日 昭49. (1974) 4. 18

審査請求 未請求 (全15頁)

庁内整理番号 7043 44
7330 44 6855 44
6532 44
6674 44

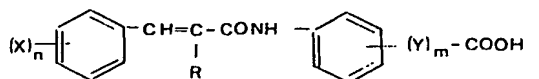
⑤ 日本分類

16 C64
16 D1
16 D418
16 D42
16 E38

⑤ Int.Cl²

C07C103/78
C07C103/84
C07D317/6011
A61K 31/195
A61K 31/22
A61K 31/36

(式中のRは水素原子または低級アルキル基であり、Yは直鎖状または分枝状のアルキレン基または酸素原子を介してベンゼン核に結合しているオキシアルキレン基であり、mは零または1である)で表わされるマロンアニル酸誘導体とを塩基性物質の存在下で反応させ、所望に依りその生成物を塩に変えることを特徴とする、一般式



(式中のR、X、Y、mおよびnは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる新規芳香族カルボン酸誘導体またはその塩の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は薬理的に活性な新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。さらに詳しくいえば、本発明はアレルギーに起因する疾患の治療薬として有用なケイ皮酸アミド誘導体の製

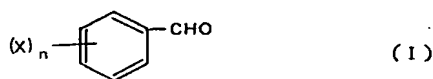
(2)

造方法に関するものである。

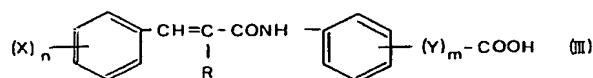
これまで、抗原抗体反応により引き起されるケミカルメジエーターの遊離を抑制する抗アレルギー剤としてはジソジウムクロモグリケートが知られているが、このものは経口投与では全く薬効を期待できないため、その使用にはいろいろ制限があつた。したがつて、経口投与によつても十分治療効果を発揮できる医薬の出現がこの分野における重要な課題となつていた。

本発明者らは、経口投与により顕著な薬効を発揮する抗アレルギー剤を開発すべく種々研究を重ねた結果、ある種のケイ皮酸アミド誘導体を用いることによりこの目的を達成しうることを見出し、先にこの化合物の製造方法を提案したが、本発明はその製造方法よりもさらに効率よく目的化合物を得ることができる別法に関するものである。

すなわち、本発明に従えば、一般式



(3)



(式中のR、X、Y、mおよびnは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる新規芳香族カルボン酸誘導体またはその塩を製造することができる。

本発明で用いられる前記一般式(I)の芳香族アルデヒドは公知の化合物であり、市販品として入手しうるか、あるいは文献記載の方法に従つて容易に製造することができるものである。

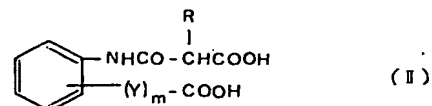
このような芳香族アルデヒドの例としてはベンズアルデヒド、2-、3-または4-メチルベンズアルデヒド、2-、3-または4-エチルベンズアルデヒド、2-、3-または4-プロピルベンズアルデヒド、2-、3-または4-ヒドロキシベンズアルデヒド、2-、3-または4-メトキシベンズアルデヒド、2-、3-または4-エトキシベンズアルデヒド、2-、3-または

(5)

特開昭51-1440(2)

(式中のXはハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、nは零または1~3の整数であつてXが2個の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基または低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成することができる)

で表わされる芳香族アルデヒドと、一般式



(式中のRは水素原子または低級アルキル基であり、Yは直鎖状または分枝状のアルキレン基または酸素原子を介してベンゼン核に結合しているオキシアルキレン基であり、mは零または1である)で表わされるマロンアニル酸誘導体とを塩基性物質の存在下で反応させ、所望に応じその生成物を塩に変えることにより、目的とする一般式

(4)

4-プロポキシベンズアルデヒド、2-、3-または4-ブトキシベンズアルデヒド、2-、3-または4-フルオルベンズアルデヒド、2-、3-または4-クロルベンズアルデヒド、2-、3-または4-ブロムベンズアルデヒド、2,4-または2,5-または3,4-ジメチルベンズアルデヒド、2,4-ジエチルベンズアルデヒド、2,3-または2,4-または2,5-または2,6-または3,4-または3,5-ジヒドロキシベンズアルデヒド、2,3-または2,4-または2,5-または2,6-または3,4-または3,5-ジメトキシベンズアルデヒド、2,3-または2,4-または2,5-または2,6-または3,4-または3,5-ジエトキシベンズアルデヒド、2,3-または2,4-または3,4-ジプロポキシベンズアルデヒド、2,3-または2,4-または3,4-ジブトキシベンズアルデヒド、2-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、3-ヒドロキシ-4-メトキシベンズアルデヒド、4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、2-エトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、

(6)

3-エトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド、
 4-エトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、
 3-メトキシ-4-プロポキシベンズアルデヒド、
 3-メトキシ-2-プロポキシベンズアルデヒド、
 4-メトキシ-3-プロポキシベンズアルデヒド、
 3-メトキシ-4-ブトキシベンズアルデヒド、
 3-メトキシ-2-ブトキシベンズアルデヒド、4-
 -メトキシ-3-ブトキシベンズアルデヒド、3,4-
 -メチレンジオキシベンズアルデヒド、2,3,4-
 または2,4,5-または3,4,5-または2,4,5-ト
 リメトキシベンズアルデヒド、2,4-または2,6-
 -または3,4-ジクロルベンズアルデヒド、2-
 ブロム-4-ヒドロキシ-5-メトキシベンズアル
 デヒド、4-イソプロピルベンズアルデヒド、
 4-イソブチルベンズアルデヒド、4-第二ブチ
 ルベンズアルデヒド、4-第三ブチルベンズアル
 デヒド、4-アリルベンズアルデヒド、4-メタ
 リルベンズアルデヒド、2-、3-または4-イ
 ソプロポキシベンズアルデヒド、2-、3-また
 は4-イソブトキシベンズアルデヒド、2-、3

(7)

2,3-または2,4-または2,5-または2,6-ま
 たは3,4-または3,5-ジアリルオキシベンズアル
 デヒド、2,4-または3,4-ジメタリルオキシ
 ベンズアルデヒド、2-、3-および4-アセト
 キシベンズアルデヒド、2-アセトキシ-3-メ
 トキシベンズアルデヒド、3-アセトキシ-4-
 メトキシベンズアルデヒド、4-アセトキシ-3-
 -メトキシベンズアルデヒド、2,3-または2,4-
 -または3,4-ジアセトキシベンズアルデヒド、
 4-シクロヘキシルベンズアルデヒド、3,4-トリメチルベンズアルデヒド、^{1874加入}などをあげ
 ることができる。

本発明方法で使用される一般式(II)のマロンアニ
 ル酸誘導体は、新規な化合物であるが、これは対
 応する芳香族アミノカルボン酸誘導体とマロン酸
 およびアルキルマロン酸の反応性誘導体から、公
 知のアミド化反応によつて製造できる。たとえば、
 マロン酸およびアルキルマロン酸モノエステルの
 酸クロリドと芳香族アミノカルボン酸誘導体とを
 適当な溶媒中塩基性物質の存在下に反応させると
 によりまたたとえばマロン酸およびアルキルマロン

(9)

-または4-第二ブトキシベンズアルデヒド、
 2-、3-または4-アリルオキシベンズアルデ
 ヒド、2-、3-または4-メタリルオキシベン
 ズアルデヒド、2-イソプロポキシ-3-メトキ
 シベンズアルデヒド、3-イソプロポキシ-4-
 メトキシベンズアルデヒド、4-イソプロポキシ
 -3-メトキシベンズアルデヒド、2-イソブト
 キシ-3-メトキシベンズアルデヒド、3-イソ
 ブトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド、4-
 イソブトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、
 2-第二ブトキシ-3-メトキシベンズアルデヒ
 ド、3-第二ブトキシ-4-メトキシベンズアル
 デヒド、4-第二ブトキシ-3-メトキシベンズ
 アルデヒド、2-アリルオキシ-3-メトキシベ
 ンズアルデヒド、3-アリルオキシ-4-メトキ
 シベンズアルデヒド、4-アリルオキシ-3-メ
 トキシベンズアルデヒド、2-メタリルオキシ-
 3-メトキシベンズアルデヒド、3-メタリル
 オキシ-4-メトキシベンズアルデヒド、4-メ
 タリルオキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、

(8)

酸のジアルキルエステルと芳香族アミノカルボン
 酸誘導体とを加熱することなどにより容易に製造
 することができる。このようなマロンアニル酸誘
 導体としてはマロンアントラニル酸、3-カルボ
 キシマロンアニル酸、4-カルボキシマロンアニ
 ル酸、2-カルボキシメチルマロンアニル酸、3-
 -カルボキシメチルマロンアニル酸、4-カルボ
 キシメチルマロンアニル酸、2-カルボキシエチ
 ルマロンアニル酸、3-カルボキシエチルマロン
 アニル酸、4-カルボキシエチルマロンアニル酸、
 2-(α -メチルカルボキシメチル)マロンアニ
 ル酸、3-(α -メチルカルボキシメチル)マロ
 ンアニル酸、⁴-(α -メチルカルボキシメチル)
 マロンアニル酸、4-カルボキシプロピルマロン
 アニル酸、4-(β -メチルカルボキシエチル)
 マロンアニル酸、4-(α, α -ジメチルカルボキ
 シメチル)マロンアニル酸、4-カルボキシベン
 チルマロンアニル酸、2-カルボキシメトキシマ
 ロンアニル酸、3-カルボキシメトキシマロンア
 ニル酸、4-カルボキシメトキシマロンアニル酸、

741E

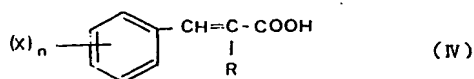
2-(α -メチルカルボキシメトキシ)マロンアニル酸、3-(α -メチルカルボキシメトキシ)マロンアニル酸、4-(α -メチルカルボキシメトキシ)マロンアニル酸、4-カルボキシプロボキシマロンアニル酸、4-カルボキシベンチルオキシマロンアニル酸、および対応する α -アルキル置換マロンアニル酸誘導体をあげることができる。

本発明方法における縮合反応はそれ自体公知の方法で行なうことができる。すなわち、前記一般式(I)の芳香族アルデヒドと一般式(II)のマロンアニル酸誘導体とを、無溶媒もしくは不活性溶媒中において、塩基性物質の存在下反応させる。この場合、塩基性物質としては、アンモニア、メチルアミン、エチルアミン、ブチルアミン、アミルアミン、アニリン、エタノールアミンなどのような有機第一塩基、ジエチルアミン、ジブチルアミン、ピペリジン、モルホリンなどのような有機第二塩基、ピリジン、キノリン、ルチジン、N,N-ジメチルアニリン、ジエチルアミノエタノールアミン、ト

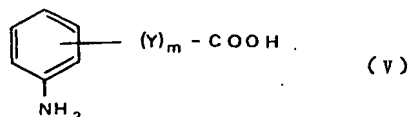
(11)

の水を加え塩酸酸性とする。析出結晶をろ取し、適当な有機溶媒から再結晶し、目的物を得る。

本発明者らは、先に、一般式(III)で表わされる化合物の製造方法として、たとえば一般式



(式中のR、Xおよびnは前記と同じ意味をもつ)で表わされるケイ皮酸の酸ハライドと、一般式



(式中のYおよびmは前記と同じ意味をもつ)で表わされる芳香族アミノカルボン酸とを反応させる方法を提案した。しかしながら、この方法はケイ皮酸をいつたんその反応性官能的誘導体に変え、単離したのち反応させるため、操作が複雑となり反応器、反応試剤などを特別に準備しなければ

(13)

特開 昭51-1440 (4)
リエタノールアミンなどのような有機第三塩基あるいは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウムなどのような無機塩基やこれらの有機塩基の塩酸塩、酢酸塩、マロン酸塩などの塩が用いられる。またアンバーライト 1R-4B、ダウエックス 3B などおよびそれらのアセテート、ベンゾエートなどのイオン交換樹脂も用いることができる。上記の塩基性物質は単独で用いてもよく、2種以上混合して用いてもよい。また溶媒としてはメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、クロロホルム、ジクロルメタン、ジオキサン、エチルエーテル、イソプロピルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸などが用いられる。またピリジンなどのような有機塩基を溶媒として用いてもよい。

本発明を好適に実施するには一般式(II)の化合物と一般式(III)の化合物を10~20倍量の乾燥ピリジンと触媒量のピペリジンの溶液に溶解し、80~100℃の油浴上で数時間加熱後減圧下で溶媒を留去し残留物を少量のアルコールに溶解し適量

(12)

ばならない上、有害ガスの発生を伴うなどの欠点があつた。

また、一般式(III)の化合物は、一般式(IV)の化合物と、一般式(V)の化合物とを一般にペプチド合成の際に用いられる試薬たとえばN,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アセチレニツクエーテル、ヘキサメチルホスホロアミドと無水p-トルエンスルホン酸、トリフェニルホスフィンとイミダゾール、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド、トリフェニルホスフィンと2,2'-ジビリジルスルフィドなどの試薬およびそれらに開述する試薬を用いて反応を行なうことによつても製造されるが、これらの方法は一般に反応操作が複雑であり、また、用いられる試薬が高価であるなどの点において工業的に応用できる方法とはいえない。

本発明による一般式(III)の化合物の製造はこれら上記の反応に対して反応は一段階で進行すること、さらに操作も単純であり、使用する反応容器、設備、試薬、溶媒などもわずかであり、出発原料で

(14)

ある化合物(I)、(II)の入手も容易である。さらに本発明の方法による一般式(II)の化合物の純度はきわめてよく収率も高収率であり、酸ハロゲン化物などの反応性誘導体を経る場合、その生成過程において一般に発生する塩化水素ガス、亜硫酸ガスなどの発生は皆無であるなどの点において非常に優れた方法であり、また工業的にも十分応用できる方法である。

本発明方法において一般式(II)の化合物のベンゼン核上に水酸基をもつ芳香族アルデヒドを用いる場合は水酸基をアセチル基などによつて保護し、化合物(II)と反応させるのがよい。この保護基は常法によつて除去することができる。得られた化合物(III)のカルボキシ基は常法に従い医薬品として許容される金属塩たとえばナトリウム、カルシウムなどの塩またはジメチルアミノエタノールやモルホリンなどのような有機塩基の塩とすることができる。たとえば化合物(III)のアルコール溶液に、これと当量の水酸化ナトリウムの水溶液を加え適当な時間加熱することにより容易にナトリウム塩

(15)

実施例1

3,4-ジメトキシベンズアルデヒド332mgとマロンアントラニル酸466mgとをピリジン4ml、ビペリジン4滴(約0.06ml)の溶液に加え80~100℃の油浴上2~3時間加熱する。反応終了後、ピリジンを留去し、残留物に希塩酸を加え、塩酸酸性として析出する結晶をろ取し水洗後乾燥し、クロロホルムより再結晶した後130~140℃で乾燥すると、融点211~213℃の淡黄色微針状晶として目的の2-(3',4'-ジメトキシシナモイルアミノ)安息香酸530mg(収率81%)が得られる。このものの特性を以下に示す。

赤外線吸収スペクトル(KBr)

 $\nu_{\text{C=O}}$ 1695 cm^{-1} 、1655 cm^{-1} 核磁気共鳴スペクトル(d_6 -DMSO, 90 MHz) δ 値 3.82、3.87 (s, s, 3H, 3H、

メトキシ水素)

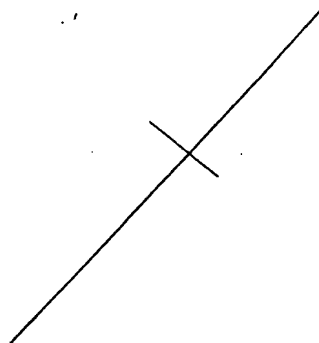
6.7 ~ 8.8 (m, 10H、芳香環

およびオレフィン水素)

(17)

とすることができる。

本発明によつて得られる芳香族カルボン酸アミド誘導体はアレルギーに起因する疾患に対して広く使用することができる。次に実施例によつて本発明を更に詳細に説明する。なお、各実施例中における生成物の融点はいずれも未補正である。



(18)

11.36 (S, 1H、カルボキシル基水素)

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$ として

計算値 C: 66.05 H: 5.24

N: 4.28

実測値 C: 65.90 H: 5.30

N: 4.15

このようにして得た2-(3',4'-ジメトキシシナモイルアミノ)安息香酸2.5gを50mlのエチルアルコールに溶解し、当量の水酸化ナトリウム水溶液を加え、加熱溶解後減圧下に溶媒を留去する。共沸により水を除去した後再びエチルアルコールに溶解し、不溶物をろ去、冷後エーテルを加えてナトリウム塩を沈殿させた後密封して一夜放置し析出した結晶をろ取、少量のエチルアルコールを含むエーテルで洗った後、減圧下に乾燥すると、目的とするナトリウム塩がブリズム晶として2.0g(85.5%)得られる。融点245~250℃。このものの元素分析値を次に示す。

元素分析値 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N Na}$ として

(18)

計算値 C : 61.88 H : 4.61
N : 4.01
実測値 C : 62.09 H : 4.89
N : 3.89

実施例 2

4-メチルベンズアルデヒド 240 mg と、4-カルボキシメチル-メチルマロンアニル酸 500 mg とをピリジン 4 ml、ビペリジン 4 滴 (約 0.06 ml) の溶液に加え 80~100℃ の油浴上 2~3 時間加熱する。反応終了後溶媒を減圧下に留去し、残留物に希塩酸を加えて、塩酸酸性とし析出する結晶をろ取り、水洗後含水エタノールで再結晶すると、目的の 4-(4'-メチル- α -メチルシンナモイルアミノ)フェニル酢酸 395 mg (64%) が得られる。融点 208~211℃。このものの特性を以下に示す。

赤外線吸収スペクトル (KBr)

$\nu_{C=O}$ 1695 cm^{-1} 、1655 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (d_5 -ピリジン、90MHz)

δ 値 2.15 (s, 3H、ベンゼン環置換メ

(19)

点 182~187℃。このものの特性を次に示す。

赤外線吸収スペクトル (KBr)

$\nu_{C=O}$ 1740 cm^{-1} 、1660 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO、90MHz)

δ 値 4.54 (s, 2H、メチレン水素)

6.4~7.6 (m, 10H、芳香環および

ビオレフィン水素)

10.04 (s, 1H、カルボキシル水素)

元素分析値 $C_{17}H_{14}O_4NCl$ として

計算値 C : 61.54 H : 4.25

N : 4.22

実測値 C : 61.41 H : 4.05

N : 4.17

実施例 4

3,4-メチレンジオキシベンズアルデヒド 150 mg と 4-カルボキシメトキシ-メチルマロンアニル酸 267 mg とをピリジン 2 ml、ビペリジン 2 滴 (約 0.03 ml) の溶液に加え 80~100℃ の油浴上で 2~3 時間加熱する。反応終了後減圧下に溶媒を留去し残留物に希塩酸を加えて塩酸

(21)

特開昭51-1440 (6)
テル水素)

2.23 (d, 3H, J = 1.5 Hz、オ
レフィン置換メチル水素)

3.81 (s, 2H、メチレン水素)

10.43 (s, 1H、カルボキシル水素)

元素分析値 $C_{19}H_{19}O_3N$ として

計算値 C : 73.76 H : 6.19

N : 4.53

実測値 C : 73.85 H : 6.23

N : 4.58

実施例 3

4-クロルベンズアルデヒド 140 mg と、3-カルボキシメトキシマロンアニル酸 253 mg とをピリジン 2 ml、ビペリジン 2 滴 (約 0.03 ml) の溶液に加え、80~100℃ の油浴上で 2~3 時間加熱する。反応終了後減圧下に溶媒を留去し、残留物に希塩酸を加えて塩酸酸性とし、析出する結晶をろ取水洗後含水アルコールで再結晶すると目的の 3-(4'-クロルシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸 256 mg (75%) が得られる。融

(20)

酸性とし析出する結晶をろ取り、水洗後含水アルコールで再結晶すると目的の 4-(3',4'-メチレンジオキシン- α -メチルシンナモイルアミノ)フェノキシ酢酸 229 mg (71%) が得られる。融点 167~170℃。このものの特性を次に示す。

赤外線吸収スペクトル (KBr)

$\nu_{C=O}$ 1740 cm^{-1} 、1650 cm^{-1}

核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO、90MHz)

δ 値 2.09 (d, J = 1.0 Hz、3H、メ

チル水素)

4.62 (s, 2H、メチレン水素)

6.04 (s, 2H、メチレンジオキシ

メチレン水素)

6.8~7.7 (m, 8H、芳香環および

オレフィン水素)

9.76 (s, 1H、カルボキシル水素)

元素分析値 $C_{19}H_{17}O_6N$ として

計算値 C : 64.22 H : 4.82

N : 3.94

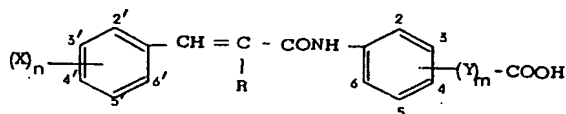
実測値 C : 64.03 H : 4.96

(22)

N : 3.81

実施例 5

対応する原料を用い前記実施例と同様の操作を行なうことにより、以下の化合物を製造することができた。



(23)

番号	X	n	R	m	Y	Yの結合位置	融点(℃)	再結晶溶媒
1	2'-OH	1	H	0	なし	2	230~231	含水アルコール
2	2'-OH	1	H	0	"	3	267~268	"
3	4'-OH	1	H	0	"	2	220.5~221.5	"
4	4'-OH	1	H	0	"	4	306~307 (分解)	"
5	3'-OMe	1	H	0	"	2	183~185	"
6	3'-OMe	1	H	0	"	3	213~216	"
7	4'-OMe	1	H	0	"	2	195~198	"
8	4'-OMe	1	H	0	"	4	292~294	アルコール
9	4'-OMe	1	Me	0	"	2	168~191	含水アルコール
10	4'-OMe	1	Me	0	"	3	244~246	アルコール
11	2'-Cl	1	H	0	"	2	184.5~188.5	含水アルコール
12	2'-Cl	1	H	0	"	3	289~291	"
13	3'-Cl	1	H	0	"	2	194~196	含水アセトン
14	4'-Cl	1	H	0	"	2	195~203	含水アルコール
15	4'-Cl	1	H	0	"	4	332~335 (分解)	"
16	4'-Cl	1	Me	0	"	2	208.5~210.5	クロロホルム
17	4'-Cl	1	Me	0	"	3	244~244.5	アルコール
18	2'-F	1	H	0	"	2	193~194.5	"
19	3'-F	1	H	0	"	2	194~195.5	"
20	4'-F	1	H	0	"	2	200~201.5	"
21	2'-OMe 3'-OMe	2	H	0	"	2	198.5~200	含水アルコール
22	2'-OMe 3'-OMe	2	H	0	"	3	238~240	アルコール-リグロイン
23	2'-OMe 3'-OMe	2	H	0	"	4	261~263.5	アルコール
24	3'-OMe 4'-OMe	2	H	0	"	3	225~226	"
25	3'-OMe 4'-OMe	2	H	0	"	4	267~269	"
26	3'-OMe 4'-OMe	2	Me	0	"	2	169~172	含水アルコール
27	3'-OMe 4'-OMe	2	Me	0	"	3	203.5~204.5	"
28	3'-OMe 4'-OMe	2	Me	0	"	4	225.5~227.5	メタノール

(24)

№	X	n	R	m	Y	Yの結合位置	融点(℃)	再結晶媒	X	n	R	m	Y	Yの結合位置	融点(℃)	再結晶媒
29	2'-OMe 4'-OMe	2	H	0	なし	2	188~191	含水アルコール	55	3'-OIPr	1	H	0	なし	2	121~124 ベンゼン- 石油エーテル
30	2'-OMe 4'-OMe	2	H	0	"	3	247~250	"								"
31	2'-OMe 5'-OMe	2	H	0	"	2	181~183	"								"
32	2'-OH 3'-OMe	2	H	0	"	2	206~208	"								含水アルコール
33	2'-OH 3'-OMe	2	H	0	"	4	307~307.5 (分解)	"								"
34	4'-OH 3'-OMe	2	H	0	"	2	230~232	アルコール	56	4'-OIPr	1	H	0	"	2	140~142.5
35	4'-OH 3'-OMe	2	H	0	"	3	238~239.5	含水アルコール	57	4'-iPr	1	H	0	"	2	164~167
36	4'-OH 3'-OMe	2	H	0	"	4	250~251	"	58	4'-iPr	1	H	0	"	3	261~264
37	3'-OH 4'-OH	2	H	0	"	2	204~206 (分解)	"	59	4'-iPr	1	Me	0	"	4	255~258
38	3',4'-メチレンジ オキシ	2	H	0	"	2	209~210.5	アルコール	60	4'-iPr	1	Me	0	"	2	170~175
39	4'-OEt 3'-OMe	2	H	0	"	2	210~212.5	含水アルコール	61	3'-OIPr	1	H	0	"	4	252~257
40	4'-OEt 3'-OMe	2	H	0	"	3	219~222	"	62	3'-OIBu	1	H	0	"	2	132~135
41	3'-OEt 4'-OEt	2	H	0	"	2	185~187	"	63	3'-OsecBu	1	H	0	"	2	76~79
42	3'-OEt 4'-OEt	2	H	0	"	4	253~256	"	64	3'-OMe 4'-OIPr	2	H	0	"	3	213~216
43	2'-OMe 4'-OMe 5'-OMe	3	H	0	"	2	206~208	"	65	CH ₃ 3'-OCH ₂ -C=CH ₂	1	H	0	"	4	251~254
44	2'-Br 4'-OH 5'-OMe	3	H	0	"	2	249~250	"	66	3'-OMe 4'-OCH ₂ CH=CH ₂	2	H	0	"	2	174~178
45	なし	0	H	0	"	2	195~196	"	67	3'-OMe 4'-OCH ₂ CH=CH ₂	2	H	0	"	3	192~195
46	"	0	H	0	"	3	255~257	"	68	3'-OMe 4'-OCH ₂ CH=CH ₂	2	H	0	"	4	249~253
47	"	0	H	0	"	4	293~294	アルコール	69	3'-OMe 4'-OMe	2	H	1	-CH ₂ -	2	178~182
48	"	0	Me	0	"	3	241~243	"	70	3'-OMe 4'-OMe	2	H	1	"	3	172~176
49	4'-Me	1	H	0	"	2	210.5~213	含水アルコール	71	3'-OMe 4'-OMe	2	H	1	"	4	184~190
50	4'-Me	1	H	0	"	4	308~310	"	72	2'-OMe 4'-OMe 5'-OMe	3	H	1	"	4	192~194 アルコール
51	4'-Br	1	H	0	"	2	222~225	"	73	2'-OMe 4'-OMe	2	H	1	"	4	218~221 含水アルコール
52	4'-Br	1	H	0	"	4	350°以上	アルコール	74	4'-Me	1	H	1	"	2	194~197.5
53	3'-OMe 4'-OnPr	2	H	0	"	2	172~177	クロロホルム	75	4'-Cl	1	H	1	"	2	208~213
54	3'-OMe 4'-OIPr	2	H	0	"	2	76~78	"	76	4'-Cl	1	Me	1	"	3	154.5~156
									77	2'-F	1	H	1	"	3	205~213
									78	4'-OH	1	H	1	"	4	243.5~247
									79	3'-OMe	1	H	1	"	3	162~164

No.	X	n	R	m	Y	Yの結合位置	融点(℃)	再結晶溶媒	融点(℃)	再結晶溶媒
80	3'-OMe 4'-OPr	2	H	1	-CH ₂ -	2	194~197	含水アルコール	213~215	含水アルコール
81	3'-OMe 4'-OH	2	H	1	"	4	165~168	"		
82	なし	0	H	1	"	3	191~194	"		
83	3'-OMe 4'-OPr	2	H	1	"	4	183~185	ベンゼン		
84	3'-OMe 4'-OMe	2	H	1	-CH(CH ₃)-	2	150~152	"		
85	3'-OMe 4'-OMe	2	H	1	"	3	169~171	酢酸エチル		
86	3'-OMe 4'-OMe	2	H	1	"	4	169~173	"		
87	2'-Me	1	H	1	-(CH ₂) ₃ -	4	127~132	含水アルコール		
88	3'-Cl	1	H	1	"	4	152~155.5	"		
89	2'-OMe 4'-OMe 5'-OMe	3	H	1	-CH(CH ₃)CH ₂ -	4	242~244	アルコール		
90	3'-OMe 4'-OMe	2	H	1	-O-CH ₂ -	2	168~170	含水アルコール		
91	3'-OMe 4'-OMe	2	H	1	"	3	160~165	"		
92	3'-OMe 4'-OMe	2	H	1	"	4	212~216	"		
93	4'-Me	1	H	1	"	4	213~219	"		
94	3'-OMe 4'-OPr	2	H	1	"	2	96~99	"		
95	4'-OPr	1	H	1	"	2	148~152	"		
96	4'-Cl	1	H	1	"	4	220~223	"		
97	4'-Me	1	H	1	-O-CH(CH ₃)-	4	200~204	"		
98	3'-OMe 4'-OMe	2	H	1	"	3	198~203	"		
99	4'-Cl	1	H	1	"	2	160~164	"		
100	4'-OCOCH ₃	1	H	0	なし	2	204~207	"		
101	4'-OCOCH ₃	1	H	0	"	4	305~307	アルコール		
102	4'-ジクロロヘキシル	1	H	0	"	4	323~327	含水アルコール		
103	3',4'-ジトラメチレン	2	H	0	"	3	234~237	"		
104	3',4'-di-OCH ₂ CH=CH ₂	2	H	0	"	2	171~173	"		
105	3',4'-di-OCH ₂ CH=CH ₂	2	H	0	"	4	232~233	"		
106	3'-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	2	H	0	"	2	232~235	"		
107	3'-CH ₂ -C(CH ₃)=CH ₂	2	H	0	なし	2	194~197	含水アルコール	213~215	含水アルコール
108	4'-OH	2	H	0	"	4	165~168	"	264~268	"
109	4'-O-nPr	1	H	0	"	2	150~152	"	165~168	"
110	4'-O-nPr	1	H	0	"	3	169~171	酢酸エチル	261~263	アルコール
111	4'-O-nPr	1	H	0	"	4	169~173	"	298~300	"
112	4'-ONBu	1	H	0	"	2	127~132	含水アルコール	184~186	含水アルコール
113	4'-nPr	1	H	0	"	2	152~155.5	"	157~140	"
114	3'-OMe 4'-OCH ₂ CH=CH ₂	2	H	1	-CH ₂ -	4	242~244	アルコール	158~170	クロロホルム
115	4'-OMe	1	Me	1	"	4	168~170	含水アルコール	177~179	含水アルコール
116	4'-Me	1	Me	1	"	4	160~165	"	178~181	"
117	3',4'-メチレンジオキシ	2	H	1	-(CH ₂) ₂ -	2	212~216	"	183~186	"
118	3'-Cl	1	H	1	"	3	96~99	"	130~131	"
119	4'-OMe	1	Me	1	"	3	148~152	"	161~162	"
120	4'-Cl	1	Me	1	-CH(CH ₃)-	4	220~223	"	173~175	"
121	4'-Br	1	Me	1	-(CH ₂) ₃ -	4	200~204	"	140~142	"
122	3',4'-メチレンジオキシ	2	Me	1	-CH(CH ₃)CH ₂ -	4	198~203	"	132~133	"
123	4'-Cl	1	H	1	-C(CH ₃) ₂ -	4	160~164	"	272~273	"
124	2',3',4'-トリメトキシ	2	Me	1	"	4	204~207	"	175~176	"
125	3'-OMe 4'-OCH ₂ -CH=CH ₂	2	H	1	-O-CH ₂ -	4	305~307	アルコール	191~193	クロロホルム
126	3',4'-メチレンジオキシ	2	Me	1	"	4	323~327	含水アルコール	167~170	含水アルコール
127	4'-ジクロロヘキシル	1	H	1	"	4	171~173	"	224~226	"
128	3',4'-トリメチレン	2	H	1	"	4	232~233	"	188~195	"
129	3'-OMe 4'-OMe	2	H	1	-O-(CH ₂) ₃ -	4	232~235	"	185~190	"

№	X	n	R	m	Y	Yの結合位置	融点(℃)	再結晶溶媒
130	4'-Me	1	H	1	-O-(CH ₂) ₅ -	4	173~176	含水アルコール
131	4'-OH	1	H	1	-O-CH ₂ -	4	267~269	"
132	左 L	0	H	1	"	4	185~190	"
133	4'-iPr	1	H	1	-CH ₂ -	2	148~152	"
134	4'-OMe	1	H	1	-(CH ₂) ₂ -	2	223~224.5	"
135	2'-OMe 4'-OMe 5'-OMe	3	H	1	-(CH ₂) ₅ -	4	138~140	"
136	3'-CH ₂ -CH=CH ₂ 4'-OMe	2	H	1	-O-CH ₂ -	4	197~201	"
137	3'-CH ₂ -C(CH ₃)=CH ₂ 4'-OMe	2	H	1	"	4	157~160	"
138	4'-OCH ₂ -CH=CH ₂	1	H	1	"	4	213~216	"
139	4'-OCH ₂ -C(CH ₃)=CH ₂	1	H	1	"	4	197~199	"
140	3'-OCOCH ₃ 4'-OMe	2	H	1	"	3	145~151	"
141	3'-OH 4'-(OMe	2	H	1	"	3	186~193	"

(29)

6 前記以外の発明者

長野県岡谷市湊10番地の4
味沢幸義

長野県松本市笹部南原1128番地の1
飯塚欣二

長野県松本市寿台2丁目9番2号
戸田道雄

長野県松本市大字島立1,712番地
木下幸彦

長野県塩尻市大字広吉田2,525番地
上条哲聖

長野県南安曇郡豊科町大字南穂高2,604番地
小林通洋

長野県松本市大字寿白瀬瀬681番地83
佐藤 啓一

手続補正書(方式)

昭和49年9月18日

特許庁長官 斎藤英雄 殿
特許庁審査官 殿

- 1 事件の表示 昭和49年特願第 43678-号
2 発明の名称

新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法

- 3 補正をする者 特許出願人
長野県松本市芳川区野瀬105番地

キツセイ薬品工業株式会社

代表者 神沢邦雄

- 4 代理人

東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル

(7182) 弁理士 阿形 明

電話東京(03)571-9920番(代表)

- 5 補正命令の日付 昭和49年 8月 10日
(発送日:昭和49年8月27日)

- 6 補正の対象 明細書の発明の名称の欄、特許請求の範囲の欄および発明の詳細な説明の欄

2. 補正の内容 明細書の清書（内容に変更なし）

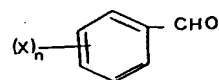
下記のページについてボールペン書部分を別紙のとおり訂正します。

- (i) 第 1 ページ～第 5 ページ
- (ii) 第 9 ページ
- (iii) 第 13 ページ
- (iv) 第 23 ページ
- (v) 第 24 ページ～第 25 ページ

1. 発明の名称 新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法

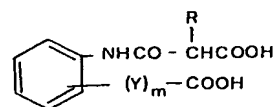
2. 特許請求の範囲

一般式



（式中の X はハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、n は零または 1～3 の整数であつて X が 2 個の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基または低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成することができる）

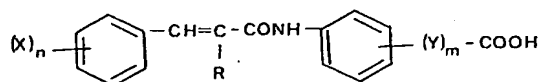
で表わされる芳香族アルデヒドと、一般式



(1)

(2)

（式中の R は水素原子または低級アルキル基であり、Y は直鎖状または分枝状のアルキレン基または酸素原子を介してベンゼン核に結合しているオキシアルキレン基であり、m は零または 1 である）で表わされるマロンアニル酸誘導体とを塩基性物質の存在下で反応させ、所望に応じその生成物を塩に変えることを特徴とする、一般式



（式中の R、X、Y、m および n は前記と同じ意味をもつ）

で表わされる新規芳香族カルボン酸誘導体またはその塩の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

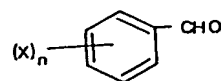
本発明は薬理的に活性な新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法に関するものである。さらに詳しくいえば、本発明はアレルギーに起因する疾患の治療薬として有用なケイ皮酸アミド誘導体の製

造方法に関するものである。

これまで、抗原抗体反応により引き起されるケミカルメジエーターの遊離を抑制する抗アレルギー剤としてはジソジウムクロモグリケートが知られているが、このものは経口投与では全く薬効を期待できないため、その使用にはいろいろ制限があつた。したがつて、経口投与によつても十分治療効果を発揮できる医薬の出現がこの分野における重要な課題となつていた。

本発明者らは、経口投与により顕著な薬効を発揮する抗アレルギー剤を開発すべく種々研究を重ねた結果、ある種のケイ皮酸アミド誘導体を用いることによりこの目的を達成しうることを見出し、先にこの化合物の製造方法を提案したが、本発明はその製造方法よりもさらに効率よく目的化合物を得ることができる別法に関するものである。

すなわち、本発明に従えば、一般式



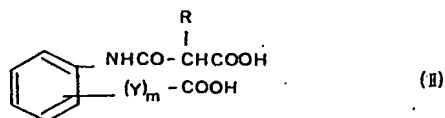
(I)

(2)

(3)

(式中のXはハロゲン原子、水酸基、低級アシルオキシ基、直鎖状または分枝状の低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシまたは低級アルケニルオキシ基あるいは環状アルキル基、nは零または1~3の整数であつてXが2個の低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基または低級アルケニルオキシ基を示す場合は両者が結合して環を形成することができる)

で表わされる芳香族アルデヒドと、一般式

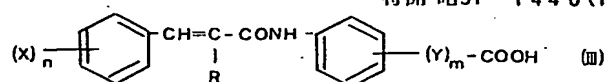


(式中のRは水素原子または低級アルキル基であり、Yは直鎖状または分枝状のアルキレン基または酸素原子を介してベンゼン核に結合しているオキシアリレン基であり、mは零または1である)で表わされるマロンアニル酸誘導体とを塩基性物質の存在下で反応させ、所望に応じその生成物を塩に変えることにより、目的とする一般式

(4)

2,3-または2,4-または2,5-または2,6-または3,4-または3,5-ジアリルオキシベンズアルデヒド、2,4-または3,4-ジメタリルオキシベンズアルデヒド、2-, 3-および4-アセトキシベンズアルデヒド、2-アセトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、3-アセトキシ-4-メトキシベンズアルデヒド、4-アセトキシ-3-メトキシベンズアルデヒド、2,3-または2,4-または3,4-ジアセトキシベンズアルデヒド、4-シクロヘキシルベンズアルデヒド、3,4-トリメチレンベンズアルデヒドなどをあげることができる。

本発明方法で使用される一般式(II)のマロンアニル酸誘導体は、新規な化合物であるが、これは対応する芳香族アミノカルボン酸誘導体とマロン酸およびアルキルマロン酸の反応性誘導体から、公知のアミド化反応によつて製造できる。たとえば、マロン酸およびアルキルマロン酸モノエステルの酸クロリドと芳香族アミノカルボン酸誘導体とを適当な溶媒中塩基性物質の存在下に反応させることによりまたたとえばマロン酸およびアルキルマロン



(式中のR、X、Y、mおよびnは前記と同じ意味をもつ)

で表わされる新規芳香族カルボン酸誘導体またはその塩を製造することができる。

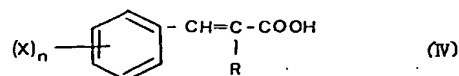
本発明で用いられる前記一般式(II)の芳香族アルデヒドは公知の化合物であり、市販品として入手しうるか、あるいは文献記載の方法に従つて容易に製造することができるものである。

このような芳香族アルデヒドの例としてはベンズアルデヒド、2-, 3-または4-メチルベンズアルデヒド、2-, 3-または4-エチルベンズアルデヒド、2-, 3-または4-プロピルベンズアルデヒド、2-, 3-または4-ヒドロキシベンズアルデヒド、2-, 3-または4-メトキシベンズアルデヒド、2-, 3-または4-エトキシベンズアルデヒド、2-, 3-または4-

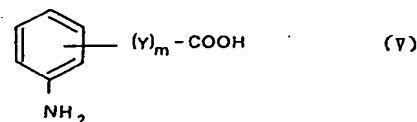
(5)

の氷水を加え塩酸酸性とする。析出結晶をろ取り適当な有機溶媒から再結晶し、目的物を得る。

本発明者らは、先に、一般式(III)で表わされる化合物の製造方法として、たとえば一般式



(式中のR、Xおよびnは前記と同じ意味をもつ)で表わされるケイ皮酸の酸ハライドと、一般式

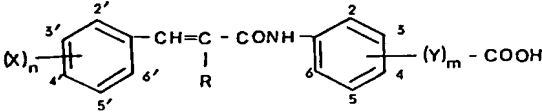


(式中のYおよびmは前記と同じ意味をもつ)で表わされる芳香族アミノカルボン酸とを反応させる方法を提案した。しかしながら、この方法はケイ皮酸をいつたんその反応性官能的誘導体に変え、単離したのち反応させるため、操作が複雑となり反応器、反応試剤などを特別に準備しなければ

N : 3.81

実施例 5

対応する原料を用い前記実施例と同様の操作を行なうことにより、以下の化合物を製造することができた。



(23)

№	X	n	R	m	Y	Yの結合位置	融点 (°C)	再結晶溶媒
1	2'-OH	1	H	0	なし	2	230~231	含水アルコール
2	2'-OH	1	H	0	"	3	267~268	"
3	4'-OH	1	H	0	"	2	220.5~221.5	"
4	4'-OH	1	H	0	"	4	306~307 (分解)	"
5	3'-OMe	1	H	0	"	2	183~185	"
6	3'-OMe	1	H	0	"	3	213~216	"
7	4'-OMe	1	H	0	"	2	195~198	"
8	4'-OMe	1	H	0	"	4	292~294	アルコール
9	4'-OMe	1	Me	0	"	2	188~191	含水アルコール
10	4'-OMe	1	Me	0	"	3	244~246	アルコール
11	2'-Cl	1	H	0	"	2	184.5~188.5	含水アルコール
12	2'-Cl	1	H	0	"	3	289~291	"
13	3'-Cl	1	H	0	"	2	194~196	含水アセトン
14	4'-Cl	1	H	0	"	2	195~203	含水アルコール
15	4'-Cl	1	H	0	"	4	332~335 (分解)	"
16	4'-Cl	1	Me	0	"	2	208.5~210.5	クロロホルム
17	4'-Cl	1	Me	0	"	3	244~244.5	アルコール
18	2'-F	1	H	0	"	2	193~194.5	"
19	3'-F	1	H	0	"	2	194~195.5	"
20	4'-F	1	H	0	"	2	200~201.5	"
21	2'-OMe 3'-OMe	2	H	0	"	2	198.5~200	含水アルコール
22	2'-OMe 3'-OMe	2	H	0	"	3	238~240	アルコール-リグロイン
23	2'-OMe 3'-OMe	2	H	0	"	4	261~263.5	アルコール
24	3'-OMe 4'-OMe	2	H	0	"	3	225~226	"
25	3'-OMe 4'-OMe	2	H	0	"	4	267~269	"
26	3'-OMe 4'-OMe	2	Me	0	"	2	169~172	含水アルコール
27	3'-OMe 4'-OMe	2	Me	0	"	3	203.5~204.5	"
28	3'-OMe 4'-OMe	2	Me	0	"	4	225.5~227.5	メタノール

項	X	n	R	m	Y	Yの結合位置	融点 (°C)	再結晶係数
29	2'-OMe 4'-OMe	2	H	0	なし	2	188~191	含水アルコール
30	2'-OMe 4'-OMe	2	H	0	"	3	247~250	"
31	2'-OMe 5'-OMe	2	H	0	"	2	181~183	"
32	2'-OH 3'-OMe	2	H	0	"	2	206~208	"
33	2'-OH 3'-OMe	2	H	0	"	4	307~307.5 (分解)	"
34	4'-OH 3'-OMe	2	H	0	"	2	230~232	アルコール
35	4'-OH 3'-OMe	2	H	0	"	3	238~239.5	含水アルコール
36	4'-OH 3'-OMe	2	H	0	"	4	250~251	"
37	3'-OH 4'-OH	2	H	0	"	2	204~206 (分解)	"
38	3',4'-メチレンジオキシ	2	H	0	"	2	209~210.5	アルコール
39	4'-OEt 3'-OMe	2	H	0	"	2	210~212.5	含水アルコール
40	4'-OEt 3'-OMe	2	H	0	"	3	219~222	"
41	3'-OEt 4'-OEt	2	H	0	"	2	185~187	"
42	3'-OEt 4'-OEt	2	H	0	"	4	253~256	"
43	2'-OMe 4'-OMe 5'-OMe	3	H	0	"	2	206~208	"
44	2'-Br 4'-OH 5'-OMe	3	H	0	"	2	249~250	"
45	なし	0	H	0	"	2	195~196	"
46	"	0	H	0	"	3	255~257	"
47	"	0	H	0	"	4	293~294	アルコール
48	"	0	Me	0	"	3	241~243	"
49	4'-Me	1	H	0	"	2	210.5~213	含水アルコール
50	4'-Me	1	H	0	"	4	308~310	"
51	4'-Br	1	H	0	"	2	222~225	"
52	4'-Br	1	H	0	"	4	330°以上	アルコール
53	3'-OMe 4'-OnPr	2	H	0	"	2	172~177	クロロホルム
54	3'-OMe 4'-OIPr	2	H	0	"	2	76~78	"

(25)

手続補正書

昭和50年 9月 2日

特許庁長官
特許庁審判長
特許庁審判官

齋藤 英雄 殿

2枚綴り

1. 事件の表示

昭和49年 特許願 第43678号

2. 発明の名称

新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 長野県松本市芳川区野瀬105番地

氏 名 キッセイ薬品工業株式会社

代表者 神 沢 邦 雄

4. 代理人

〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土庫ビル5階

(7182) 弁理士 阿 形 明

電 話 (571) 9920番

5. 補正命令の日付

自 発

6. 補正により増加する発明の数

0

7. 補正の対象

願書の前記以外の発明者の欄

8. 補正の内容

発明者中飯塚欣二および小林通洋の住所を錯誤により誤つて移転前の住所を記載いたしましたので、それぞれの住民票によりこれを証し、別紙訂正願書のとおり訂正いたしますので、お認め下さいますようお願いいたします。

9. 添付書類の目録

(1) 住 民 表 (写)

原本と対照済

原本は同時に提出した
特願昭49-43675号
の手続補正書に添付し
た方を援用する。

2 通

(2) 訂 正 願 書

1 通

特 許 願 (6)

後記号なし

昭和49年4月18日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

前記以外の発明者

長野県岡谷市湊10番地の4

味 沢 幸 義

愛知県名古屋市中区山花町19番地大栄荘6号

飯 塚 欣 二

長野県松本市寿台2丁目9番2号

戸 田 道 雄

長野県松本市大字島立1,712番地

木 下 幸 彦

長野県塩尻市大字広丘吉田2,525番地

上 条 哲 盟

長野県松本市元町3丁目8番10号望岳荘

小 林 通 洋

長野県松本市大字寿白瀬淵681番地83

佐 藤 憲 一

1. 発 明 の 名 称
新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法
2. 発 明 者
長野県東筑摩郡本郷村大字横田436番地の1
張 田 耕 三 郎 (ほか7名)
3. 特 許 出 願 人
長野県松本市芳川区野溝105番地
キッセイ薬品工業株式会社
代表者 神 沢 邦 雄
4. 代 理 人

〒104 東京都中央区銀座6丁目4番5号 土屋ビル5階

弁 理 士 阿 形 明

電 話 (571) 9920 番

5. 添付書類の目録

明 細 書	1 通
図 面	1 通
願書副本	1 通
委 任 状	1 通
出願審査請求書	1 通

2行削減

住 居 表 示 変 更 届

昭和50年9月2日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

1. 事件の表示

昭和49年 特許願 第43678号

2. 発明の名称

新規芳香族カルボン酸誘導体の製造方法

3. 住居表示を変更した者

事件との関係 発 明 者

旧住居表示 長野県東筑摩郡本郷村大字横田436番地の1

新住居表示 長野県松本市大字横田436番地の1

氏 名 張 田 耕 三 郎

4. 手続をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 長野県松本市芳川区野溝105番地

氏 名 キッセイ薬品工業株式会社

代表者 神 沢 邦 雄

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.